



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
DENOSUMAB EN METÁSTASIS ÓSEAS

Introducción

Los pacientes con cáncer presentan una elevada morbilidad esquelética como consecuencia de los tratamientos que reciben, que disminuyen la densidad ósea, y de las metástasis óseas, las cuales constituyen uno de los problemas más frecuentes en pacientes con estados avanzados de cáncer. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis óseas son: columna vertebral, costillas, pelvis y fémur. Las metástasis óseas pueden producir distintos cuadros clínicos: hipercalcemia, fracturas patológicas (10-20% de los pacientes), compresión medular, etc, aunque es el dolor persistente y progresivo el síntoma que aparece con más frecuencia. Se caracteriza por ser un dolor que se localiza en el área afectada, aumenta con el movimiento y es de predominio nocturno, aproximadamente la tercera parte de los pacientes presentan un dolor de gran intensidad. Las metástasis óseas constituyen la tercera localización metastásica tras pulmón e hígado. La aparición de metástasis ósea es indicativa de muy mal pronóstico, aunque rara vez constituyen la causa de la muerte de los pacientes, producen síntomas importantes que deterioran la calidad de vida.

El objetivo del tratamiento de los pacientes con metástasis óseas es incrementar el periodo de tiempo libre de síntomas de problemas óseos. Los bifosfonatos son los fármacos de referencia y de ellos, el ácido zoledrónico es el bifosfonato que se ha asociado con una mayor reducción de eventos relacionados con el esqueleto.

PROPUESTA DE INCLUSIÓN: Denosumab (Xgeva®) para tratamiento de metástasis óseas de tumores sólidos.

Indicación formalmente aprobada: Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos [13/07/2011].

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

La Agencia Europea de Medicamentos recoge 3 ensayos clínicos pivotaes en fase III, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, frente a ácido zoledrónico como control activo. Son estudios de no inferioridad en pacientes con metástasis óseas: el estudio 2005-0136 realizado en pacientes con cáncer de mama (n=2046), el estudio 2005-0103 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (n=1901) y el estudio 2005-0244 en pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple. La variable principal empleada era la mediana de tiempo hasta la aparición del primer ERE (evento relacionado con el esqueleto) definido como fractura patológica, radioterapia ósea, cirugía ósea o compresión de la médula espinal.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
DENOSUMAB EN METÁSTASIS ÓSEAS

EC Pivotal 2005-0136: La mediana de tiempo de aparición del primer ERE fue de 26,4 meses para zoledrónico. No dan el dato para denosumab, solo recogen que la aparición del primer ERE con denosumab se retrasó un 18% frente a zoledrónico. EC Pivotal 2005-0103: La mediana de tiempo de aparición del primer ERE fue de 17,1 meses para zoledrónico y de 20,7 meses para denosumab. EC Pivotal 2005-0244: La mediana de tiempo de aparición del primer ERE fue de 16,31 meses para zoledrónico y de 20,6 meses para denosumab. En los tres estudios los resultados alcanzan significación estadística, lo que permite concluir que denosumab no es inferior a zoledrónico, que es el parámetro primario de valoración. Como parámetro secundario de valoración hacen un estudio de superioridad de denosumab frente a zoledrónico, y el resultado también es estadísticamente significativo. Estos resultados se repiten en un análisis combinado de los tres EC citados.

En el estudio 2005-0244 se hizo un análisis por subgrupos según el tipo de tumor (tumores sólidos o mieloma múltiple) y se vio una menor supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple tratados con denosumab en comparación con ácido zoledrónico.

En todos los ensayos se excluyeron pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 mL/min ya que está contraindicado en el tratamiento con ácido zoledrónico, por lo que se desconoce el efecto de denosumab en estos pacientes.

Los principales efectos adversos reportados en estos tres EC han sido hipocalcemia, hipofosfatemia, disnea, diarrea, que son frecuentes. Osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas y reacciones de hipersensibilidad que son poco frecuentes.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario **de eficacia**:

La diferencia de tiempo en la aparición del primer ERE fue entorno a 4 meses menor con denosumab que con ácido zoledrónico. Este resultado, en los tres EC, cumplía criterios para afirmar que denosumab no es inferior a ácido zoledrónico. La mediana de tiempo hasta el empeoramiento del dolor fue favorable para denosumab respecto a ácido zoledrónico en 12 días (181 frente a 169 días).

- Criterio primario de **seguridad**:

El perfil de efectos adversos es similar para denosumab y ácido zoledrónico aunque la hipocalcemia es más frecuente con denosumab. En los 3 ensayos clínicos pivotaes se notificó hipocalcemia en el 9,6% de los pacientes tratados con denosumab y en el 5,0% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
DENOSUMAB EN METÁSTASIS ÓSEAS

recomienda la suplementación con vitamina D y calcio salvo hipercalcemia y se aconseja la monitorización de los niveles de calcio en los pacientes con insuficiencia renal grave o diálisis por presentar mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia.

La osteonecrosis mandibular en los tres EC ocurrió 1,8% de los pacientes tratados con denosumab y en el 1,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. La mayoría de los sujetos tenían antecedentes de extracciones dentales, higiene bucal deficiente y/o uso de implantes dentales.

Las fracturas atípicas de fémur y las reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes y es raro que aparezcan en los ensayos clínicos. Las fracturas atípicas de fémur han sido causa de farmacovigilancia tanto para denosumab como para bifosfonatos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que recibían denosumab.

- Criterio secundario de **conveniencia**:

Denosumab se administra por vía subcutánea cada 4 semanas mientras que los bifosfonatos se administran mediante infusión vía intravenosa cada 3 a 4 semanas. En pacientes que tengan muy mal acceso venoso, denosumab es una alternativa a bifosfonatos.

Los bifosfonatos están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 mL/min) y se recomiendan reducciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr <50 mL/min) por lo que en estos pacientes, denosumab es una alternativa.

- Criterio secundario de **coste**:

El coste del fármaco es muy superior para denosumab que para ácido zoledrónico, tienen un precio notificado por dosis de 293 € y 15 € respectivamente. Aunque es inferior el coste de la administración subcutánea que el de la intravenosa, esto no compensa el exceso de coste del fármaco. Es difícil estimar cuanto se abarata el coste entre la administración subcutánea de denosumab y la intravenosa de ácido zoledrónico, ya que normalmente las dosis se hacen en el Hospital de Día. Esto no sería necesario para una administración subcutánea, pero dado que el paciente tiene que ir al Hospital a recoger denosumab y que en algunos casos es necesario conocer la calcemia antes de su administración, esta se hará en el Hospital de día. Por esto, no se consideran válidos los cálculos de coste de administración empleados en la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Denosumab tiene precio financiado para el Sistema Nacional de Salud que es confidencial y por eso no aparece en este documento.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE
DENOSUMAB EN METÁSTASIS ÓSEAS

Con esta valoración se considera que denosumab no debe incluirse en la Guía Farmacoterapéutica de Asturias. Puede ser considerado su uso en pacientes muy seleccionados con metástasis óseas de tumores sólidos para prevenir los eventos relacionados con el esqueleto cuando su vía venosa haga impracticable la administración de ácido zoledrónico o cuando tengan un ClCr <50 mL/min. Se podrá solicitar denosumab con carácter excepcional y de forma individualizada y con el visto bueno de la Dirección de cada Hospital. Los tratamientos que se autoricen requerirán de una reevaluación periódica de la necesidad de dicho tratamiento.

DECISIÓN ADOPTADA:

DENOSUMAB (XGEVA®) PARA TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEAS DE TUMORES SÓLIDOS.

Categoría C-1: El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Por tanto **NO SE INCLUYE** en la Guía Farmacoterapéutica.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M^a Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocas.

Basado en el Informe:

DENOSUMAB: Ordóñez Fernández L y Martín García PL. Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos (informe para la CEMA). Fecha: octubre 2014.